

B型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の治療経験

山本晋一郎, 大海 庸世, 和田あゆみ, 斉藤 逸郎, 高取 敬子, 山本 亮輔,
井手口清治, 大元 謙治, 日野 一成, 平野 寛

インターフェロン (IFN) 療法を行った B 型慢性肝炎 5 例の血清学的および肝生検組織からみた IFN の有効性について検討した。IFN- β を 1 日 $3 \times 10^6 \sim 6 \times 10^6$ IU, 4 週間連続投与した。投与期間中, 全例で DNA-P の低下がみられた。HBe 抗原は 1 例のみに陰性化が認められた。投与初期にトランスアミナーゼの上昇傾向がみられたが, 投与終了後改善した。好中球減少が 1 例でみられたが一過性であり, 投与中止せずに回復した。治療後の肝生検では 2 例で改善, 3 例で不変であった。肝実質内の壊死巣の改善や門脈域の細胞浸潤の減少が認められた。

(昭和63年5月6日採用)

Interferon Therapy of Chronic Hepatitis B

Shinichiro Yamamoto, Tsuneyo Ohumi, Ayumi Wada, Itsuro Saito,
Keiko Takatori, Ryosuke Yamamoto, Seiji Ideguchi, Kenji Ohmoto,
Kazunari Hino and Yutaka Hirano

Five cases of HBeAg positive chronic hepatitis B were treated with interferon- β , and serological and histological changes were examined. Interferon- β (IFN) was injected intravenously at $3 \times 10^6 - 6 \times 10^6$ IU/day for 28 days continuously. Serum DNA-polymerase (DNA-P) became negative (less than 30 cpm) or decreased in all cases and HBeAg became negative in only one case. Serum transaminase tended to rise at the beginning of administration, but they improved spontaneously at the end of administration. In one case, neutropenia was observed during administration, but recovery was spontaneous without cessation of IFN therapy. Histological improvement was noted in two cases but there was no apparent improvement in other three cases. Necrotic changes and cell infiltration of the portal area improved in effective cases. (Accepted on May 6, 1988)

Kawasaki Igakkaishi 14 (3): 471-478, 1988

Key Words ① Interferon therapy ② Chronic hepatitis B ③ HBe antigen
④ HBV-associated DNA polymerase ⑤ 2'-5' oligoadenylate synthetase (2-5 AS)

は じ め に

1976年 Greenberg らは慢性活動性肝炎で HBs 抗原陽性例に対しインターフェロン(IFN) 投与を行い、その効果についてはじめて報告した。わが国では1983年鈴木ら¹⁾により、HBV 関連 DNA polymerase (DNA-P) 陽性の患者 22例にヒト白血球由来の IFN- α あるいはヒト線維芽細胞由来の IFN- β を投与し、DNA-P の陰性化を示すことが報告された。それ以来わが国ではB型慢性肝炎に対する IFN 投与の報告が相次いでみられ^{2)~7)} 広く普及しつつある。今回われわれは1987年1月より IFN- β を使用し、今までに5例のB型慢性活動性肝炎の治療を試みてきたので、その治療効果を主として DNA-P の変化と肝生検像を中心に検討したので報告する。さらにB型肝炎に対する IFN 療法の有用性について文献的考察もあわせて行った。

対 象 と 方 法

対 象

HBe 抗原陽性の慢性肝炎で肝生検により慢性活動性肝炎と診断され DNA-P 陽性の患者を対象とした。患者は25歳から40歳(平均32.6歳)で5例とも男性である。

使用薬剤および投与法

IFN はヒト線維芽細胞インターフェロン(東レ製, フェロン)を用いた。1バイアルに 3×10^6 IU を含み、各バイアルは1mlの注射用生理食塩液で溶解し、これを5%ブドウ糖 500ml に加え2時間かけて点滴静注した。投与量は

投与開始日夕方のみ1バイアル、2日目より7日目までの最初の1週間は2バイアル、8日目より28日目までは1バイアルずつ計28日間連日投与を行った。総投与量は 102×10^6 IU である。

検 査 項 目

HBs 抗原, HBe 抗原, 抗体および DNA-P, 血中 HBV-DNA は投与開始前と投与中1週間ごとに測定した。また GPT, GOT および CBC も、同様な間隔で検査を行った。肝生検は5例とも投与直前と投与直後1週間以内に施行した。

成 績

Table 1 は5例の投与前後の検査成績を示す。DNA-P はいずれの例でも、投与後、著明な低下を示し、2例(症例1, 5)で陰性化を認めた。e 抗原は5例中1例のみに陰性化がみられたが他は陽性のままであった。HBV-DNA は測定された3例とも減少を示した。肝機能検査で GOT, GPT の改善を認めたものは1例のみで、投与期間中に著明なトランスアミナーゼの改善を示すものは少なかった。末梢血検査では白血球, 赤血球, 血小板の減少は著明でなく投与を中止するほどの変動は示さなかった。

症 例 呈 示

症例1: 40歳 男性

約10年前に検診で肝機能異常を指摘されたが放置していた。昭和61年3月から近医を受診し定期的な肝機能検査をうけていた。11月頃より GPT が100以上に増加し、62年1月5日には

Table 1. Changes of viral markers in five cases of IFN-treated chronic hepatitis B. Before/after treatment.

Cases	DNA-P(cpm)	eAg	HBV-DNA	GOT	GPT	WBC	RBC	Plat
1. H.M. 40 M	477/ 0	+/+	+/-	45/39	83/ 81	4300/5400	577/496	12.4/14.8
2. T.M. 25 M	2362/124	+/-	2+/+	95/48	291/145	7900/6300	510/485	16.8/15.7
3. Y. S. 29 M	122/ 43	+/+		22/24	33/ 32	6100/4700	483/499	16.9/14.6
4. S. T. 34 M	11654/307	+/+	4+/2+	49/64	184/164	5000/3500	469/471	19.6/14.5
5. K. T. 35 M	999/ 24	+/+		48/62	68/ 84	7500/5700	393/338	12.2/ 6.6

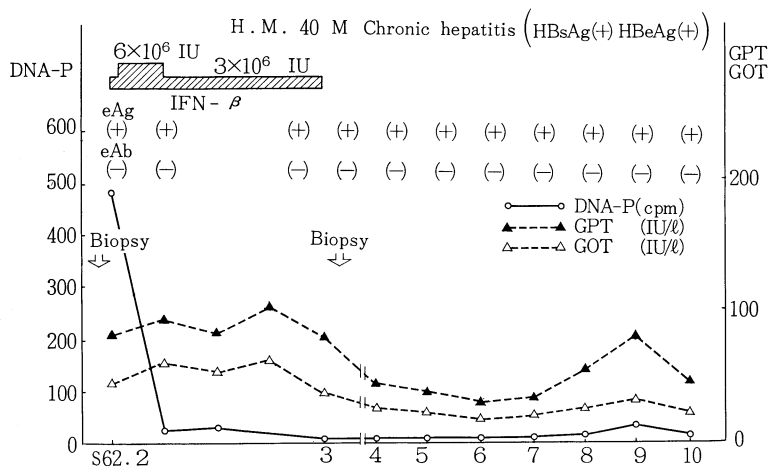


Fig. 1. Case 1. Sequential changes of serum transaminase and HBV markers.

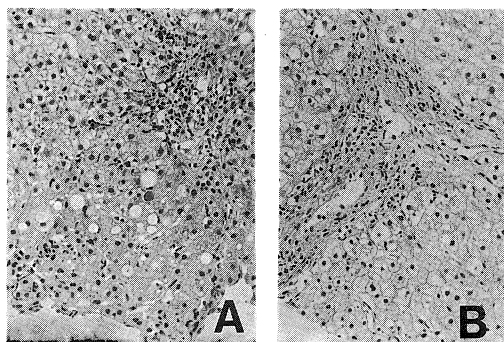


Fig. 2. Histological changes of the liver in case 1. A: Before treatment B: After treatment (HE, ×200)

GPT 576 U, GOT 304 Uとなったため1月7日紹介されて入院した。入院時 GPT 406 IU/l, GOT 163 IU/l, Bil 2.2 mg/dl, HBsAg (+), HBsAb (+), HBeAg 11.6 (+), eAb (-), DNA-P 455 cpm であった。入院後点滴治療等により1月26日には GPT 88 IU/l, GOT 45 IU/l, Bil 1.5 mg/dl と軽快したが, R₁₅ICG 29%であった (Fig. 1)。1月27日肝生検を施行し, 著明な細胞浸潤と限界板の破壊を伴い, 線維化が門脈域から進展の みられる chronic aggressive hepatitis with bridging fibrosis と診断された (Fig. 2A)。2月2日より2月28日まで IFN-β の投与を行った。投与1週間目には DNA-P は 24 cpm と陰性化がみられ

た。また HBV-DNA も1週目で陰性化した。しかし eAg は投与終了後も titer の低下は認めず 10.0 であった。3月5日に再度肝生検を施行し (Fig. 2B) bridging fibrosis は不変であったが, 炎症反応は明らかに減少し, 限界板の破壊も軽度みられるものの投与前に比較して明らかな改善を示していた。IFN 投与終了後現在まで1年を経過しているが, DNA-P は 0 cpm で GPT も 50~100 IU/l 程度で比較的良好な経過を辿っている。

症例2: T. M. 25歳 男性

昭和59年献血時, HBsAg (+) といわれ, 同年末肝機能異常を指摘された。肝機能はその後も変動していたが, 62年2月に当科外来へ紹介され3月19日入院した。入院時 GPT 317 IU/l, GOT 101 IU/l, Bil 0.6 mg/dl, HBsAg (+), HBsAb (+), HBeAg 2.7 (+), eAb (-), DNA-P 1273 cpm であった。入院後 SNMC (強力ミノファゲンC) 100 ml の点滴静注を行ったが改善せず, DNA-P は 2362 cpm とむしろ増加し eAg も 3.4 (+) であったため, 4月12日より5月10日まで IFN-β の投与を行った (Fig. 3)。DNA-P は投与終了時には 124 cpm まで低下した。e 抗原も投与1週後には陰性化を認めた。GPT は 145 IU/l, GOT 48 IU/l まで改善を認めた。しかしながら IFN 投与終了後 DNA-P は再び上昇し HBeAg も陽性となった。GPT も上昇したため免疫抑制剤のイムラン 50 mg を27日間投与し, さらにプレドニン 30 mg 漸減投与を行ったが, 7月10日には DNA-P 4011 cpm, GPT 465 IU/l, GOT 135 IU/l と肝機能の悪化がみられた。7月13日よりトリトカリン (TRQ) を開始し, 肝機能は改善傾向を認めたため8月28日退院し外

来通院に切りかえた。退院後の経過は順調で、DNA-P は 0 cpm, HBeAg (－) となり GPT も著明な低下を示し経過順調である。Figure 4 は IFN 投与前後の肝生検像で Figure 4A は 4 月 8 日の肝生検像で肝小葉構造は保たれているが門脈域には細胞浸潤がみられ限界板の破壊も軽度あり chronic aggressive hepatitis と診断された。Figure 4B は 5 月 21 日の IFN 投与後の肝生検像で門脈域の細胞浸潤は認める。また軽度の限界板の破壊があり投与前の組織像と著変を認めなかった。

症例 3: Y. S. 29 歳 男性

昭和 60 年頃に全身倦怠感あり近医にて HB キャリアーといわれて治療をうけていたが、精

密検査を本人が希望し来院し 62 年 10 月 12 日入院した。入院時 GPT 33 IU/l, GOT 33 IU/l, Bil 0.5 mg/dl, HBsAg (+), HBsAb (+), HBeAg 11.6 (+), eAb (－), DNA-P 149 cpm であった。10 月 27 日より 11 月 23 日まで IFN- β を投与し DNA-P は 3 週目には 0 となったが、投与後の 11 月 26 日には 43 cpm と再上昇がみられた。また HBeAg は投与後も陰性化を認めなかった。Figure 5A は 10 月 15 日 IFN 投与前の肝生検組織でグ鞆の拡張、細胞浸潤、限界板の破壊、小葉内への線維束形成があり chronic aggressive hepatitis と診断された。Figure 5B は IFN 投与後の 11 月 25 日の肝生検組織像で門脈域の細胞浸潤は中等度み

られ、限界板の破壊もあり、投与前の組織像と著変を認めなかった。本症例はトランスアミナーゼは、終始低値であり IFN 投与後も eAg (+) は持続しているがトランスアミナーゼは低値にとどまっている。

症例 4: S. T. 34 歳

男性

昭和 50 年に HBsAg (+) を指摘され、以後年 1 回の採血をうけていたが、肝機能検査では異

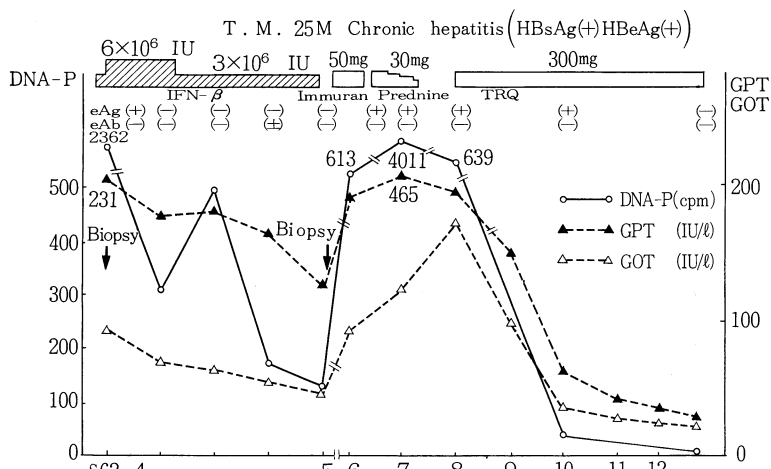


Fig. 3. Case 2. Sequential changes of serum transaminase and HBV markers.

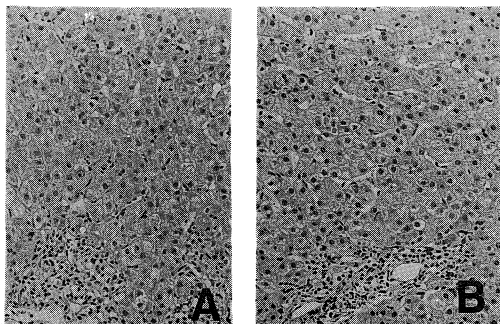


Fig. 4. Histological changes of the liver in case 2. A: Before treatment B: After treatment (HE, $\times 200$)

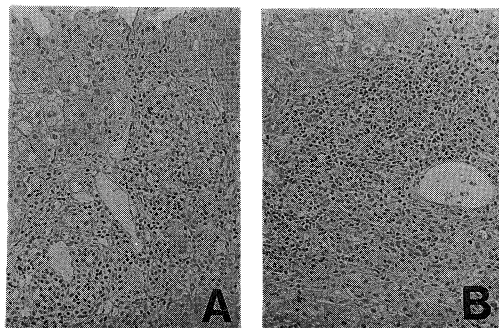


Fig. 5. Histological changes of the liver in case 3. A: Before treatment B: After treatment (HE, $\times 200$)

常がみられなかった。昭和62年6月嘔気あり、このときトランスアミナーゼの軽度上昇を指摘され7月22日から8月6日まで当科へ入院した。このときHBeAg 6.4(+), DNA-P 15033 cpm, GPT 74, GOT 30であり、肝生検にてCAHといわれたが、仕事の都合でIFN治療をしなかった。その後外来にて経過観察していたが、63年1月はじめにGPTの上昇を認めたため1月19日入院した。入院時、DNA-P 11654 cpm, GPT 227 IU/l, GOT 69 IU/l, Bil 1.0 mg/dl, HBV-DNA 4(+), R₁₅ICG 5.8%であった。1月25日より2月22日までIFN- β の投与を行った。投与1週目にGPT 632 IU/l, GOT 222 IU/lに増加したが、投与継続にてGPTは低下し、終了時にはGPT 164 IU/l, GOT 64 IU/lとなった。DNA-Pも1週目には61 cpmと著減し、抗ウイルス蛋白誘導の指標

となるとされている末梢血単核球 2'-5' oligoadenylate synthetase (2-5 AS 活性)は投与前の1.49から10以上と増加し、IFNの効果が顕著であることを示した。しかしながら投与後はHBeAgは低下を認めず、3月8日退院後もトランスアミナーゼの変動は持続している。

Figure 6Aは第1回入院時の7月29日の肝生検組織像で、門脈域の拡張とリンパ球浸潤がみられ、限界板の破壊を認め chronic aggressive hepatitis と診断された。**Figure 6B**はIFN投与終了後の2月29日の肝生検組織で、リンパ球浸潤および限界板の破壊がみられ、小葉内にも好酸体が散在しており、投与前の生検像より活動性の強い慢性肝炎の像と判定された。本症例はIFN投与後一時的な肝機能の改善を認めたが、63年4月はじめには再びGPTの増悪がみられIFN投与が十分な効果をあげえなかった。

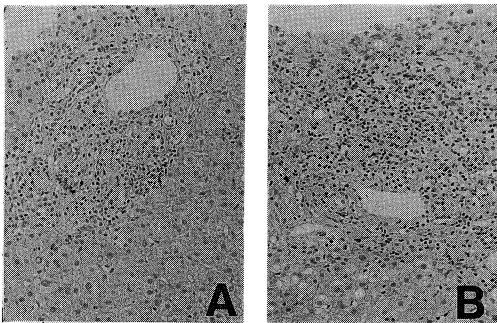


Fig. 6. Histological changes of the liver in case 4. **A:** Before treatment **B:** After treatment (HE, $\times 200$)

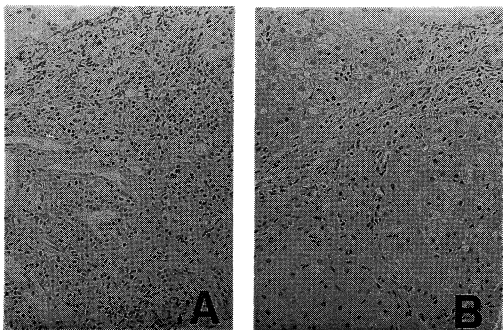


Fig. 7. Histological changes of the liver in case 5. **A:** Before treatment **B:** After treatment (HE, $\times 200$)

症例5：K. T. 35歳 男性

昭和61年7月人間ドックにてGPTの軽度増加を指摘され、9月頃から食欲不振が出現した。62年2月近医に入院し、2月25日から3月24日までIFN- β の投与をうけた。その後自覚症状の改善はなく、同年4月27日当科外来受診しHBeAg(+), DNA-P 2521 cpm, GPT 130 IU/lと変動がみられたためIFN治療目的で63年2月15日入院した。入院時GPT 85 IU/l, GOT 61 IU/l, Bil 0.4 mg/dl, HBeAg 14.7(+), eAb(-), DNA-P 999 cpmで、2月22日より3月21日までIFN- β の投与を行った。DNA-Pは投与終了時24 cpmと低下したがHBeAgは12.5(+)と不変で2-5 AS活性も投与前3.06から投与後2.22と変化を示さなかった。投与中好中球は1650/ μ lから最低400/ μ lまで低下したが投与終了とともにもとに復した。**Figure 7A**は投与前2月18日の肝生検像で中等度の門脈域の細胞浸潤および限界板の破壊を伴い chronic aggressive hepatitis と診断された。**Figure 7B**は投与終了後、3月24日の肝生検像で投与前より小葉内の好酸体は減少し、幾分改善傾向を示していた。

考 察

HBe 抗原陽性慢性活動性肝炎 5 例について IFN- β の治療効果を述べた。投与後の経過が最長例でも 1 年であるため治療効果の判定は尚早であるが、症例 1 と症例 2 は各々肝組織像の改善と HBeAg 陰性化がみられており、良好な治療効果といえる。症例 3～5 については、IFN 投与中の DNA-P の低下はみられたが HBeAg は不変であり、なお今後の観察が必要である。B 型肝炎に対する IFN 治療の多施設治験の成績を **Table 2** に示す。主として IFN- β を使用した鈴木ら^{1)~4)} の成績と rIFN- α を使用した瀧野ら^{5)~7)} の報告に大別される。IFN- β を 28 日間投与し 2 年まで観察した鈴木らの成績⁴⁾ によれば HBe 抗原の陰性化を認める seronegative (SN) 例は投与後 6 カ月で 23.3%，1 年半 51.1%，2 年 60.5% で、HBe

抗原が陰性化し、しかも HBe 抗体の出現した seroconversion (SC) 例は投与後 6 カ月 5.5%，1 年半 31.1%，2 年 34.2% であったと報告している。別の報告では、HBe 抗原消失率は 1 年半後 40%⁸⁾ あるいは 53%⁹⁾ と高い消失率がみられる。IFN 投与前後の肝組織像の変化については市田ら¹⁰⁾ が 10 例、奥野ら¹¹⁾ が 25 例について検討している。IFN により肝実質内の好酸体巣状壊死の改善や門脈域の炎症性細胞浸潤の減少がみられるが門脈域の線維性拡大や septal fibrosis の改善は示さなかったと報告されている。我々の 5 例はいずれも IFN 投与前後に肝生検を施行したが壊死巣の改善と門脈域の炎症性細胞浸潤の改善傾向を示すものが多くみられた。IFN の治療効果の判定に IFN により誘導される抗ウイルス蛋白として 2-5 AS が注目されている。^{12), 13)} IFN 投与により 2-5 AS は上昇し 2 週目にピークに達した後下降を

Table 2. Reports of IFN treatment study in Japan

報告者	対象	IFN	投与期間	投与法	e 抗原			DNA-P		HBV-DNA 改善
					低下	SN*	SC**	低下	陰性化	
1. 鈴木 1983	22例	IFN- α (日赤) IFN- β (東レ)	28日 28日	3.5 × 10 ⁶ IU/日 { 3 × 10 ⁶ IU 0日 6 × 10 ⁶ IU 1-6日 3 × 10 ⁶ IU 7-27日 }		2/12 (16.6%)	1/10 (10%) 1/12 (8.3%)		4/10 (40%) 7/12 (58.3%)	
2. 鈴木 1984 (6ヵ月後)	86例	IFN- β (東レ)	28日	{ 3 × 10 ⁶ IU 0日 6 × 10 ⁶ IU 1-6日 3 × 10 ⁶ IU 7-27日 }	22/53 (41.5%)	12/53 (22.6%)	4/53 (7.5%)		24/50 (48%)	
3. 鈴木 1986 (二重盲検)	76例	IFN- β (東レ)	7日	I. 6 × 10 ⁶ IU II. 1 × 10 ⁶ IU	6/33 (18.2%) 6/34 (17.7%)				9/27 (33.3%) 4/26 (15.3%)	12/32 (37.5%) 7/32 (21.9%)
4. 鈴木 1986 (2年後)	84例	IFN- β (東レ)	28日	{ 3 × 10 ⁶ IU 0日 6 × 10 ⁶ IU 1-6日 3 × 10 ⁶ IU 7-27日 }		23/38 (60.5%)	13/38 (34.2%)			
5. 瀧野 1988	153例	r IFN- α A (Ro 22-8181)	28日	18 × 10 ⁶ U/日		13/102 (12.7%)		66/68 (97.1%)		
6. 瀧野 1988	118例	r IFN- α A (Ro 22-8181)	7日	high dose 18 × 10 ⁶ U low dose 1.8 × 10 ⁶ U		1/42 (2.4%) 1/39 (2.6%)			17/25 (68%) 10/31 (32.3%)	11/18 (61.1%) 4/17 (23.5%)
7. 山本 1988	122例	r IFN- α -2b (Sch 30500)	7日	high dose 10 × 10 ⁶ IU low dose 1 × 10 ⁶ IU		4/51 (7.8%) 7/53 (13.2%)		20/37 (54.1%) 12/47 (25.5%)		

* SN: Seronegative (eAg (-), eAb (-))

** SC: Seroconversion (eAg (-), eAb (+))

示し DNA-P と逆相関関係を示すとされている。したがって IFN が体内でどれだけ抗ウイルス作用を発揮しているかを示し、IFN 療法のモニターとしての応用が期待されている。今回我々は症例4および5について血清中 2-5 AS 活性を測定したが症例4では DNA-P の急激な低下と逆相関して 2-5 AS 活性の増加を示し投与4週間には 2-5AS 活性は前値に復した。一方症例5では 2-5AS 活性は終始変化を認めず DNA-P の低下と逆相関は示していない。このように、2-5 AS 活性は、IFN 投与に敏感に反応するものの一方、ほとんど不変の場合もあり、2-5 AS のみにて、IFN 効果を判定するにはなお十分な検討を要すると思われる。

結 語

HBe 抗原陽性慢性肝炎 5 例に対し IFN- β の投与を行い治療効果について検討し以下の結果を得た。

- 1) DNA-P の低下は全例にみられた。
- 2) HBe 抗原消失は 1 例にみられたが、他は不変であった。
- 3) 肝組織学的には 1 例で改善、1 例でやや改善を示し、他の 3 例は不変であった。
- 4) 副作用は発熱以外に 1 例で好中球の一過性の減少がみられた。
- 5) IFN- β 投与は副作用は軽微で DNA-P の陰性化に有用であり、B 型慢性肝炎の治療に有用な手段であると考えられた。

本論文の要旨は、第49回日本消化器病学会中国四国地方会（昭和63年6月12日、岡山）にて発表した。

文 献

- 1) 鈴木 宏, 市田文弘, 古田精市, 平沢 堯, 飯野四郎, 大林 明, 瀧野辰郎, 山本祐夫, 服部 信, 伊藤憲一, 矢野右人, 真弓 忠, 西岡久壽彌, 織田敏次: HBV 関連 DNA-Polymerase 陽性慢性活動性肝炎に対するヒトインターフェロン- α および- β 療法およびその比較. 肝臓 24: 955-968
- 2) 鈴木 宏, 市田文弘, 藤沢 洵, 瀧野辰郎, 山本祐夫, 長島秀夫, 平山千里, 真弓 忠, 西岡久壽彌: HBe 抗原陽性慢性肝炎に対するインターフェロン- β 療法. 肝胆脾 9: 611-631, 1984
- 3) 鈴木 宏, 市田文弘, 藤沢 洵, 瀧野辰郎, 山本祐夫, 長島秀夫, 平山千里, 西岡久壽彌, 真弓 忠, 飯野四郎, 三田村圭二, 佐久間昭: HBe 抗原陽性慢性活動性肝炎に対するインターフェロン- β の抗ウイルス効果に関する研究. 一二重盲検法による用量別比較試験. 肝胆脾 12: 809-822, 1986
- 4) 鈴木 宏, 市田文弘, 藤沢 洵, 瀧野辰郎, 山本祐夫, 長島秀夫, 平山千里: HBe 抗原陽性慢性肝炎に対するインターフェロン- β 療法の長期予後. 肝胆脾 13: 123-133, 1986
- 5) 瀧野辰郎, 市田文弘, 鈴木 宏, 長島秀夫, 平山千里, 藤沢 洵, 山本祐夫, 田中恒男: 組換え型ヒト白血球インターフェロンA (rIFN- α A: RO 22-8181) の HBe の抗原陽性慢性肝炎に対する臨床試験成績. 肝胆脾 16: 311-325, 1988
- 6) 瀧野辰郎, 市田文弘, 鈴木 宏, 長島秀夫, 平山千里, 藤沢 洵, 山本祐夫, 田中恒男: HBe 抗原陽性慢性活動性肝炎に対する組換え型ヒト白血球インターフェロンA (rIFN- α A: RO 22-8181) の用量別二重盲検比較試験. 肝胆脾 16: 509-526, 1988
- 7) 山本祐夫, 黒木哲夫, 鈴木 宏, 宮崎 保, 谷内 昭, 佐藤俊一, 市田文弘, 瀧野辰郎, 門奈丈之, 長島秀夫, 平山千里, 太田康幸, 奥村 恂, 田岡賢雄, 谷川久一, 堺 隆弘, 橋本修治, 小川暢也: HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する組換え型インターフェロン α -2b (Sch 30500) の抗ウイルス効果. 肝胆脾 16: 703-718, 1988
- 8) 奥野忠雄, 中島年和, 阿部芳道, 武田 誠, 岡上 武, 瀧野辰郎, 山田 明, 今西二郎: B 型慢性肝炎に対するインターフェロン単独療法後の長期経過観察例の検討. 肝臓 27: 1376-1383, 1986
- 9) 依田英俊: 長期経過観察からみた B 型慢性肝炎に対する interferon 療法の検討. 日消病会誌 85: 62-72, 1988
- 10) 市田文弘, 野本 実: HBe 抗原陽性慢性肝炎に対するインターフェロン- β 単独療法の有効性の評価.

肝胆膵 10:147—157, 1985

- 11) 奥野忠雄, 進藤道子, 松本昌之, 武田 誠, 新井 賢, 瀧野辰郎: B型慢性肝炎でのインターフェロン療法の有効性の評価—インターフェロン投与前後の肝組織所見を中心に—. 肝臓 29:306—314, 1988
- 12) 豊田成司, 菅原 俊, 松嶋 喬: 慢性B型肝炎に対するインターフェロン療法時の末梢血単核球 2'-5' oligoadenylate synthetase 活性. 肝臓 27:1653—1655, 1986
- 13) 進藤道子, 奥野忠雄, 松本昌之, 武田 誠, 阿部芳道, 瀧野辰郎, 宗川吉汪, 宗川惇子: B型慢性肝炎でのインターフェロン療法時の血清中 2'-5' oligoadenylate synthetase 活性測定の臨床的意義. 肝臓 28:675—680, 1987